

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DE COHORTE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°1
TALAZOPARIB 0,25 mg, gélule
TALAZOPARIB 1 mg, gélule**

Période du 14 novembre 2018 au 14 mai 2019

I. Introduction

Talazoparib, gélule, 1 mg et 0,25 mg, a bénéficié d'une **Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte qui a débuté le 5 novembre 2018** encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA) et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine.

L'ATU de cohorte (ATUc) a été arrêtée le 21 septembre 2019 conformément à la notification de l'ANSM. La forme commerciale TALZENNA® (talazoparib) a été mise à disposition des patients conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée le 20 juin 2019 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en « *monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement (voir rubrique 5.1). Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie.* »

Ce premier rapport couvre les données recueillies des patients inclus dans l'ATUc pendant la période du 14 novembre 2018, date de l'inclusion du 1^{er} patient, au 14 mai 2019.

II. Données cliniques et démographiques recueillies dans le cadre de l'ATUc protocolisée

Entre le 14 novembre 2018 et le 14 mai 2019, 129 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues, et 112 ont été acceptées dans l'ATUc par le laboratoire PFIZER®. Parmi ces patients, dix-huit avaient déjà bénéficié du traitement dans le cadre d'une ATU nominative.

Parmi les 112 patients, 109 (97%) sont des femmes, avec un âge médian de 53 ans (min : 30- max : 85 ans). Le cancer du sein a été diagnostiqué en médiane 6 ans (5 mois -35 années) avant l'entrée dans l'ATUc. Quarante-six patients (41%) présentaient un cancer du sein triple négatif. Des mutations germinales des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont été rapportées chez 87% des patients.

Le cancer du sein était métastatique chez 111 patients (99%) lors de l'entrée dans l'ATU. Trente-cinq pourcents (35%) de patients ont reçu une anthracycline et/ou un taxane en traitement néoadjuvant et 60% en adjuvant. Cent sept patients (95,5%) ont reçu au moins une chimiothérapie ou une hormonothérapie au stade métastatique ou localement avancé avant d'être traité par le talazoparib (le nombre médian de lignes de traitement antérieures est de 2). Cent six patients ont initié le traitement à la dose de 1mg/jour, et 6 patients à la dose de 0,75 mg/jour.

Au 14 mai 2019, des fiches de suivi ont été reçues pour 39 patients, principalement à 1 et 2 mois de suivi. Les principales constantes biologiques sont restées stables pour la majorité des patients au cours des huit premières semaines de traitement. La posologie a été réduite pour 8 patients en raison d'effets indésirables. Des interruptions temporaires de traitement ont été rapportées chez 13 patients.

L'évaluation tumorale a été réalisée pour 17 des 39 patients. Les éléments suivants ont été observés :

- une réponse complète chez trois patients entre 3 mois et 5 mois de traitement.
- une réponse partielle chez 6 patients à partir du premier mois de traitement.
- une maladie stable chez 5 patients au premier mois de traitement.
- une progression de la maladie rapportée chez 3 patients entre 1 et 3 mois de traitement.

Quatre fiches d'arrêt définitif de traitement ont été saisies, 2 en raison d'effets indésirables (thrombopénie) et 2 en raison d'une progression de la maladie.

III. Données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de l'ATUc protocolisée sur la période

Effets indésirables observés :

Durant la période couverte par ce rapport, 139 effets indésirables ont été rapportés chez 47 patients traités par talazoparib dans le cadre de l'ATUc. Parmi ces 139 effets indésirables, 61 présentaient un critère de gravité.

Une majorité des effets indésirables rapportés concernent l'hémato-toxicité, connue, du talazoparib (49 des 61 effets indésirables graves (80,3%)). Il est à noter que 10 effets indésirables (4 graves et 6 non-graves) concernent des infections et infestations.

Les autres effets indésirables graves observés avec le talazoparib dans le cadre de cette ATUc sont : décès (2), progression tumorale (2), asthénie (1), lésion hépatocellulaire (1), dyspnée (1) et thrombose de la veine sous-clavière (1).

Cas de pharmacovigilance d'issue fatale :

Quatre cas de décès ont été rapportés au cours de cette première période. Pour 2 cas, la cause du décès n'a pas été considérée reliée à la prise de talazoparib (progression tumorale et

altération de l'état général). Les deux autres cas ont concerné un décès dans un contexte d'aplasie médullaire et d'altération de l'état général et un décès dans un contexte de thrombocytopenie. Le notificateur ne s'est pas prononcé sur la relation entre ces deux cas de décès et la prise de talazoparib.

Au jour du présent rapport, l'évaluation des données de sécurité disponibles n'ont pas conduit à la détection d'un signal de sécurité et à la mise à jour des documents de référence liés au produit.

IV. Conclusion

En conclusion, les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte entre le 14 novembre 2018 et le 14 mai 2019 ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque du talazoparib dans l'indication autorisée dans le cadre de l'ATU de cohorte et dans l'indication de l'AMM.